

16 детей основной группы 1Б, каудально с местным анестетиком вводили клофелин 1 мкг/кг или промедол 0,1 мг/кг. Новорожденным (n=34) с группы № 2 (сравнения) применяли традиционную общую анестезию с ИВЛ. В послеоперационном периоде в основных группах выполняли каудально-эпидуральные блокады и назначали парацетамол (инфулган). Исследования показали значительные преимущества мультимодальной анестезии в сравнении с традиционной, что позволяет снижать дозы наркотических анальгетиков и раньше на 1 сутки восстанавливать моторно-эвакуаторную функцию кишечника.

**Ключевые слова:** новорожденные, мультимодальная анестезия, центральные нейроаксиальные блокады.

### MULTIMODAL ANAESTHESIA IN NEWBORNS, THE ROLE OF CENTRAL NEUROAXIAL BLOCKS

Kurochkin M. Yu., Davydova A. G., Gorodkova Yu. V., Kapustin S. A.

**Abstract.** The problem of choosing the method of general anesthesia in surgical interventions in newborns remains relevant because the pain and its effects may be complicated by the immaturity and rapid depletion of many systems that respond and to operational stress in infants. In big surgical interventions in newborns, high fentanyl doses may result in prolonged breathing depression, intestinal paresis and delay in its motor-evacuation function restoring. Because of this, the formation of adhesions occurs rather often and the possibility of the intestinal adhesive intussusception development increases. Otherwise, if the main flow of pain impulses through the spinal cord is not blocked, it may contribute to the postoperative hyperalgesia focus formation, which activates the pituitary-adrenal system, causes vascular spasm and will violate tissue regeneration in the postoperative period.

**Purpose.** To raise the effectiveness of the antinociceptive protection in intra- and postoperative periods in newborns by introducing and improving multimodal anesthesia.

**Object and methods.** Hemodynamic parameters (mean arterial pressure (MAP) and heart rate (HR)) and stress markers (glucose and cortisol) were studied in newborns with surgical pathology in the intra- and postoperative periods. In 20 infants of the study group we used multimodal anesthesia with mechanical lung ventilation (MLV) and spinal or/and caudal-epidural bupivacaine administration. In 16 infants caudal administration of promedol or clonidine as adjuvants for bupivacaine was conducted. In the newborns of the control group (n=34) the traditional general anesthesia with MLV was provided. In post-operative period, in the study group caudal-epidural blocks and intravenous paracetamol administration were used. In the control group post-operative analgesia was provided by intravenous fentanyl constant infusion and further intravenous paracetamol administration.

**Results.** The investigation has shown significant advantages of multimodal anesthesia (a combination of general anesthesia with spinal and epidural administration of a local anesthetic) compared with traditional anesthesia. The use of a multimodal approach made it possible to reduce the dose of narcotic analgesics significantly, and to restore the motor-evacuatory function of the intestine earlier for 24 hours on an average. The use of the technique with caudal-spinal administration of local anesthetics, or by caudal-epidural administration of local anesthetics with adjuvants in the neonates, contributed to a more stable hemodynamic situation during the operation. This was confirmed by minimal fluctuations in MAP and HR and the absence of stress markers increasing in comparison with traditional methods of multicomponent intravenous anesthesia without the use of central neuroaxial blockades.

#### Conclusions

1. The introduction of multimodal anesthesia in neonatal operations significantly improves the quality of antinociceptive protection in comparison with the traditional intravenous anesthesia, which is confirmed by the stability of hemodynamic indicators and stress markers.

2. Decreasing of the operational stress can reduce the dose of narcotic analgesics in  $6 \pm 1,1$  times, decrease the time of the mechanical lung ventilation in postoperative period and restore the motor-evacuatory function of the intestine up to 24 hours.

**Prospects for further researches.** In the future it is planned to investigate the influence of central neuroaxial blockades as one of the main components of multimodal anesthesia on condition of microcirculation and tissue regeneration in children of surgical profile.

**Key words:** newborns, multimodal anesthesia, central neuroaxial blocks.

Рецензент – проф. Ксьонз І. В.  
Стаття надійшла 13.02.2019 року

DOI 10.29254/2077-4214-2019-1-2-149-163-166

УДК 616.1:616.831-055:612.13:611.1:577.169:616.127:616.45-001.1/3-08

<sup>1</sup>Лісова Г. В., <sup>1,2</sup>Желєзнікова М. О., <sup>1,2</sup>Андон'єва Н. М.

### ХРОНОЛОГІЯ РОЗВИТКУ ВК-ПОЛІОМАВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ У ХВОРИХ ПІСЛЯ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ НИРКИ

<sup>1</sup>Харківський національний медичний університет (м. Харків)

<sup>2</sup>Обласний медичний клінічний центр урології та нефрології ім. В.І. Шаповала (м. Харків)

kh\_transplant@meta.ua

**Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.** Дана робота є фрагментом НДР «Патогенез ушкоджуючої дії на організм негативних екзогенних факторів в сучасних умовах», № державної реєстрації 0115U000991.

**Вступ.** Аллотрансплантація нирки у наш час є рутинним методом радикального лікування термінальної хронічної ниркової недостатності. Однак незважаючи на прогрес у трансплантології нирки порушення ниркової функції залишається актуальною пробле-

мою [1]. Якщо у віддаленому після- трансплантаційному періоді основними причинами дисфункції та втрати функції трансплантату вважаються нефросклероз внаслідок хронічного нефротоксичного ефекту інгібіторів кальциневрину та/або відторгнення трансплантату (пізніше гостре або хронічне), а також рецидив основного захворювання у трансплантаті, то у ранньому післятрансплантаційному періоді до основних причин дисфункції трансплантату нирки можна віднести гострі кризи відторгнення та інфекційні ускладнення [2,3]. Інтенсивна імуносупресивна терапія вважається одним із основних факторів ризику розвитку інфекційних ускладнень. Протягом першого року після трансплантації серед фатальних ускладнень інфекції можуть досягати 35%. При цьому віруси є причиною не менше 50% усіх інфекцій у реципієнтів ниркового трансплантату. Серед них можна виділити ВК- поліомавірус. ВК-поліомавірус-асоційована дисфункція трансплантату є серйозним захворюванням у хворих після трансплантації нирки, частота розвитку якої варіює від 1% до 10%, при цьому відсоток втрати функції трансплантату досягає 80% [1,4]. Серед інших факторів ризику розвитку даної інфекції виділяють також похилий вік, чоловічу стать, серонегативність реципієнтів, сумісність за HLA, епізоди гострого кризи відторгнення [5].

Існує типова хронологія розвитку певних інфекцій після трансплантації нирки. Так, протягом першого місяця після операції частіше зустрічаються бактеріальні інфекції, зв'язані з оперативним втручанням, наявністю катетерів та дренажів, судинного доступу. З першого по шостий місяць після-трансплантаційного періода найбільш важливу роль грають вірусні інфекції, (переважно цитомегаловірус та вірус Епштейн-Барра). За даними літератури реплікація поліомавірусів спостерігається у більшості випадків протягом першого року після трансплантації, а чверть випадків діагностується пізніше [6].

**Мета роботи:** дослідити хронологію розвитку ВК-інфекції протягом першого року після трансплантації нирки та оцінити функціональний стан нирок у пацієнтів з ХХН V ст. після трансплантації нирки з поліомавірусною інфекцією.

**Об'єкт і методи дослідження:** обстежено 50 пацієнтів з трансплантованими нирками, які перебували на амбулаторному та стаціонарному обстеженні та лікуванні у КНП ХОР «ОМКЦУН ім. В.І. Шаповала» впродовж першого року після операції з 2016 по 2018 роки. Діагноз хронічної хвороби нирок V стадії встановлювався згідно протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Нефрологія» (Наказ МОЗ №593 від 02-12-2004).

Пацієнти були поділені на 2 порівняльні групи: I група – пацієнти з ХХН V ст. з функціонуючим трансплантатом нирки у яких не виявлена поліомавірусна інфекція (n=38); II група – пацієнти з ХХН V ст. з функціонуючим трансплантатом нирки у яких виявлена поліомавірусна інфекція (n=12).

За структурою причини ураження нирок 29 пацієнтів були з хронічним гломерулонефритом

(ГН- 58%), 8 пацієнтів з діабетичною нефропатією (ДН- 16%), 4 пацієнта з вадою розвитку СВШ (8%), 9 пацієнтів з хронічним пієлонефритом (ХП- 18%) з них 4 пацієнти з полікістозною хворобою (8%).

Усі хворі з трансплантованими нирками отримували індукційну імуносупресію моноклональними антитілами – базиліксимаб інтраопераційно та на 4-ту добу після операції або поліклональними антитілами – тимоглобулін, та трьохкомпонентну базисну імуносупресію: I-інгібітори кальциневрину, з них циклоспорин А або такролімус (FK 506); II-препарати мікофенолової кислоти (мофетилу мікофенолат або мікофенолат натрію у стандартній дозі); III- кортикостероїди (метилпреднізолон). Доза інгібіторів кальциневрину коригувалась в залежності від рівня концентрації циклоспорину та такролімусу у крові враховуючи строк після трансплантації згідно стандартних схем прийому імуносупресорів.

Для біохімічних досліджень кров брали з ліктьової вени натщесерце. Швидкість клубочкової фільтрації в нирках розраховували за формулою CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). Для діагностики поліомавірусів ВК використовували визначення ДНК вірусу у крові та сечі методом полімеразної ланцюгової реакції. Для виділення вірусних нуклеїнових кислот із зразків крові та сечі використовували комерційні набори «РІБОпреп».

Математичний аналіз та статистичне опрацювання цифрового матеріалу проводилися на персональному комп'ютері за допомогою пакету прикладних програм Microsoft Excell 2010 із використанням альтернативного, варіаційного і кореляційного статистичного аналізу. Вірогідність відмінності оцінювалась за допомогою параметричного критерію Стьюдента. Різницю вважали статистично значущою при  $p < 0,05$ .

**Результати дослідження та їх обговорення.** В результаті обстеження 50 хворих з трансплантованими нирками протягом 1го року після операції частота виявлення ВК вірусії та/або віремії склала 24%. Частота вірусії для ВК-поліомавірусу склала 10 випадків (20%), частота ВК віремії склала 8 випадків (16%), з них одночасне виявлення вірусу у крові та сечі спостерігалось у 6 випадках (12%)  $p < 0,05$ . Якщо розглянути хронологію розвитку ВК-інфекції протягом першого року після трансплантації то перші випадки лабораторного виявлення поліомавірусу були зареєстровані через 3 тижні після операції з поступовим підвищенням рівня реєстрації у реципієнтів до 24% на 2му місяці з подальшим зниженням до 8% на 5му місяці та епізодичним виявленням даного вірусу до кінця 1го року (див. рис.).

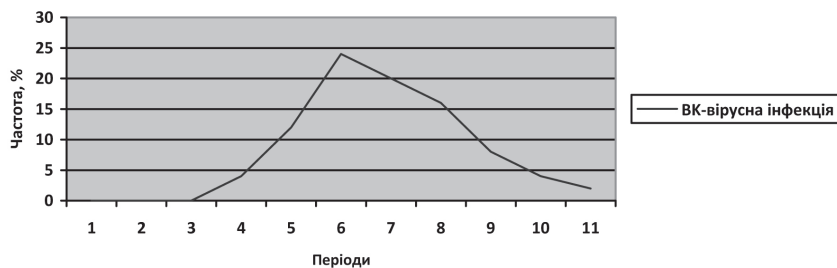


Рис. Хронологія виявлення ВК-вірусу протягом 1го року.

**Примітки:** 1 – до лікування; 2 – 4-та доба спостереження після трансплантації органу, 3 – 14-та; 4 – 3-й тиждень; 5 – 1,5 міс; 6 – 2 міс; 7 – 2,5 міс; 8 – 3 міс; 9 – 5 міс; 10 – 9 міс; 11 – 12 міс.

**Характеристика хворих з трансплантованими нирками**

Показник	Середня (Хворі без ВКВ, n= 38)		Середня (Хворі з ВКВ, n= 12)	
	Циклоспорин	Такролімус	Циклоспорин	Такролімус
Креатинін, мкмоль/л	124,6±44,3	122±46,5	135,2±46,5	140,4±40,1
Сечовина, ммоль/л	8,4±4,8	8,6±3,5	10,2±4,3	11,6±3,9
Альбумінурія, мг/л	15,4±15,4	16,0±10,5	58,7±33,3	62,4±46,5
ШКФ, мл/хв/1,73 м <sup>2</sup>	68,1±18,2	66,5±16,3	59,3±17,3	57,2±15,5
Гемоглобін (Hb), г/л	112±25,4	115±16,5	109,2±32,4	101,2±23,5
Лейкоцити крові,	8,3±2,7	6,4±2,5	7,9±3,0	5,9±2,1
Лімфоцити %	20±4,1	22±3,7	24±4,8	26±3,2
Тромбоцити, г/л	190±32,7	220±25,3	214±22,7	202±18,5

Аналіз величин показників функціонального стану нирок у пацієнтів II групи виявив достовірне зниження даного показника, а саме зниження рівня ШКФ, а також більш високі цифри креатиніну та сечовини крові та альбумінурії у порівнянні з пацієнтами I групи ( $p < 0,05$ , **див. таблицю**). При зникненні вірусу з крові та сечі спостерігалось покращення функціонального стану нирок. Достовірної різниці між видом інгібітора кальциневрину (циклоспорин чи такролімус), який приймав реципієнт та функціональним станом нирок також не було виявлено ( $p=0,001$ ). Не виявлено достовірної різниці між показниками загального аналізу крові у пацієнтів II групи у порівнянні з пацієнтами I групи.

Отримані дані у ході нашого дослідження підтверджують результати інших досліджень про хронологію активізації ВК-поліомавірусної інфекції [7], що негативно впливає на функціональний стан трансплантованих нирок. За даними різних авторів вірусія та віремія є прогностичними факторами розвитку поліомавірус-індукованої нефропатії трансплантату з наступною втратою його функції [8,9]. Тому раннє виявлення вірусу у крові або сечі веде до перегляду схеми імуносупресивної терапії у реципієнта ниркового трансплантату.

ВК-вірусія передуює ВК-віремії у більшості випадків (86%) та є предиктором подальшого поширення інфекційного процесу. У ході дослідження виявлено, що рівень ВК- вірусії (20%) співпадає з результатами досліджень інших авторів [10,11]. Рівень ВК віремії складає 16%, що відповідає загальноприйнятій показникам, які коливаються від 11 до 26% ( $p < 0,05$ ) [12,7]. Спостерігається пряма залежність між одночасним виявленням віремії та/або вірусії і зниженням показників функціонального стану тран-

сплантованої нирки. Не було також виявлено достовірної різниці між показниками периферичної крові у хворих з поліомавірусною інфекцією та без неї. Порівнюючи вплив різних інгібіторів кальциневрину на функціональний стан нирок у хворих з поліомавірусною інфекцією не було виявлено переконливих даних про домінуюче погіршення показників роботи нирки при прийомі циклосприну чи такролімусу.

**Висновки.** Представлені дані свідчать про те, що активізація поліомавірусної інфекції є поширеною проблемою, та недооцінюється у хворих після трансплантації нирки. Вона пов'язана зі зниженням строків функціонування трансплантату нирки та потребує рутинного моніторингу. Протягом першого року після операції спостерігається тенденція до активізації ВК вірусу з 3 тижня до 5 місяця після трансплантації, що призводить до погіршення функціонального стану трансплантованої нирки.

**Перспективи подальших досліджень.** Планується дослідження впливу ВК поліомавірусної інфекції на функцію ниркового трансплантату у пізньому посттрансплантаційному періоді.

## Література

- Anzivino E, Bellizzi A, Mitterhofer AP, Tinti F, Barile M, Colosimo MT, et al. Early monitoring of the human polyomavirus BK replication and sequencing analysis in a cohort of adult kidney transplant patients treated with basiliximab. *Virol J.* 2011;8:407.
- Comoli P, Cioni M, Basso S, Gagliardone C, Potenza L, Verrina E, et al. Immunity to Polyomavirus BK Infection: Immune Monitoring to Regulate the Balance between Risk of BKV Nephropathy and Induction of Alloimmunity. *Clin Dev Immunol.* 2013;25-27.
- Egli A, Infanti L, Dumoulin A, Buser A, Samaridis J, Stebler C, et al. Prevalence of polyomavirus BK and JC infection and replication in 400 healthy blood donors. *J Infect Dis.* 2009;199:837-46.
- Beimler J, Sommerer C, Zeier M. The influence of immunosuppression on the development of BK virus nephropathy – does it matter? *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22(8):66-71.
- Bohl DL, Brennan DC. BK virus nephropathy and kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007;2(1):36-46.
- Garces JC. BK Virus-Associated Nephropathy in Kidney Transplant Recipients. *Ochsner J.* 2010;10:245-9.
- Ranjan R, Rani M, Brennan DC, Finn PW, Perkins DL. Complete Genome Sequence of BK Polyomavirus Subtype Ib-1 Detected in a Kidney Transplant Patient with BK Viremia Using Shotgun Sequencing. *Genome Announc.* 2017;5:pil e01474-16.
- Knowles WA, Pipkin P, Andrews N, Vyse A, Minor P, Brown DW, et al. Population-based study of antibody to the human polyomaviruses BKV and JCV and the simian polyomavirus SV40. *J Med Virol.* 2003 Sep;71(1):115-23.
- Sawinski D, Goral S. BK virus infection: an update on diagnosis and treatment. *Nephrol Dial Transplant.* 2015;30:209-17.
- Hirsch HH, Vincenti F, Friman S, Tuncer M, Citterio F, Wiecek A, et al. Polyomavirus BK replication in de novo kidney transplant patients receiving tacrolimus or cyclosporine: a prospective, randomized, multicenter study. *Am J Transplant.* 2013;13:136-45.
- Shah KV. Human polyomavirus BKV and renal disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2000;15:754-5.
- Randhawa P, Brennan DC. BK virus infection in transplant recipients: an overview and update. *American Journal of Transplantation.* 2006;6(9):2000-5.

## ХРОНОЛОГІЯ РОЗВИТКУ ВК-ПОЛІОМАВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ У ХВОРИХ ПІСЛЯ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ НИРКИ

**Лісова Г. В., Желєзнікова М. О., Андон'єва Н. М.**

**Резюме.** ВК-поліомавірус-асоційована дисфункція ниркового трансплантату є серйозним захворюванням у хворих після трансплантації, частота розвитку якої варіює від 1% до 10%, при цьому відсоток втрати функції трансплантату досягає 80%. Метою роботи було дослідження хронології розвитку ВК-інфекції протягом першого року після трансплантації нирки та оцінка функціонального стану нирок у реципієнтів з поліомавірусною інфекцією. Показано, що протягом першого року після операції спостерігається тенденція до активізації

ВК вірусу з 3 тижня до 5 місяця після трансплантації, що призводить до погіршення функціонального стану трансплантованої нирки

**Ключові слова:** хронічна хвороба нирок, пересадка нирки, поліомавірусна інфекція, віремія, вірурія.

### ХРОНОЛОГИЯ РАЗВИТИЯ ВК-ПОЛИОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

**Лесовая А. В., Железникова М. А., Андоньева Н. М.**

**Резюме.** ВК-полиомавирус-ассоциированная дисфункция почечного трансплантата является серьезным заболеванием у больных после трансплантации, частота развития которой варьирует от 1% до 10%, при этом процент потери функции трансплантата достигает 80%. Целью работы было исследование хронологии развития ВК-инфекции в течение первого года после трансплантации почки и оценка функционального состояния почек у реципиентов с полиомавирусной инфекцией. Показано, что в течение первого года после операции наблюдается тенденция к активизации ВК вируса с 3 недели до 5 месяца после трансплантации, что приводит к ухудшению функционального состояния почечного трансплантата.

**Ключевые слова:** хроническая болезнь почек, пересадка почки, полиомавирусная инфекция, виремия, вирурия.

### CHRONOLOGY OF THE DEVELOPMENT OF BK-POLYOMAVIRUSES INFECTION IN PATIENTS AFTER KIDNEY TRANSPLANTATION

**Lisova G. V., Zheleznikova M. O., Andoniewa N. M.**

**Abstract.** Kidney allotransplantation currently is a routine method of radical treatment of end-stage renal disease. In the early post-transplant period, the main causes of kidney transplant dysfunction are acute rejection crises and infectious complications. Intensive immunosuppressive therapy is considered to be one of the main risk factors for infectious complications. Viruses cause at least 50% of all infections in kidney transplant recipients. BK-polyomavirus-associated graft dysfunction is a serious disease in patients after kidney transplantation, the incidence of which varies from 1% to 10%, with the percentage of loss of graft function reaches 80%.

*The aim of the work* was to study the chronology of the development of BK infection during the first year after kidney transplantation and to monitoring the functional state of the kidneys in recipients with polyomavirus infection.

*The object and methods of research.* There are 50 patients with transplanted kidneys during the first year after transplantation were examined.

*Results and consideration.* The frequency of detection of BK viruria and/or viremia was 24%. The frequency of viruria for BK-polyomavirus was 10 cases (20%), the frequency of BK viremia was 8 cases (16%), simultaneous detection of the virus in blood and urine was observed in 6 cases (12%).

During the first year after transplantation, the first cases of laboratory detection of polyomavirus were reported 3 weeks after surgery, with a gradual increase in the level of registration in recipients to 24% for 2 months, followed by a decrease to 8% for the 5th month and episodic detection of the virus by the end of the 1st year.

Analysis of the values of indicators of renal functional status in patients of group II revealed a significant decrease of GFR, as well as higher figures of creatinine and urea of blood and albuminuria compared with patients of group I ( $p < 0.05$ ). When the virus disappeared from the blood and urine, the functional state of the kidneys improved. There was no significant difference between the type of calcineurin inhibitor (cyclosporine or tacrolimus) that the recipient took and the functional state of the kidneys ( $p = 0.001$ ). There was no significant difference between the indicators of clinical blood analysis in patients of group II compared with patients of group I.

*Conclusions.* Activation of BK polyomavirus infection is a common problem that is underestimated in patients after kidney transplantation. It is associated with a decrease of function of the kidney transplant and requires mandatory monitoring.

During the first year after surgery, there is a tendency to activate the BK virus from 3 weeks to 5 months after transplantation, which leads to a deterioration in the functional state of the kidney transplant.

**Key words:** chronic kidney disease, kidney transplantation, polyomavirus infection, viremia, viruria.

*Рецензент – проф. Саричев Л. П.*

*Стаття надійшла 27.03.2019 року*